KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SERDOLECT® 16 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet 16 mg sertindol içerir.

Yardımcı maddeler:
Her bir film kaplı tablet 90,32 mg laktoz monohidrat (inek sütü şekeri) içerir.

Bu ürün laktoz monohidrat maddesinde hayvansal kaynaklı madde içermektedir. Doktorunuza danışmadan ilacınızı kullanmayı bırakmayınız.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Oval, pembemsi kırmızı, bir tarafında "S16" basılı bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Sertindol şizofreni tedavisinde endikedir.

Kardiyovasküler güvenirliği ile ilgili kaygılardan ötürü, sertindolün yalnızca diğer antipsikotik ajanların en azından birini tolere edemeyen hastalarda kullanılması gerekir.

Akut olarak semptomların hızla giderilmesi gibi acil durumlarda sertindol kullanılmamalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Not: Sertindol tedavisi öncesinde ve tedavisi sırasında EKG takibi gerekir (bkz. bölüm 4.4).
Klinik çalışmalar sertindolün QT aralığını diğer bazı antipsikotiklerden daha fazla uzattığını göstermiştir. Bu nedenlerden ötürü sertindolün yalnızca diğer antipsikotiklerin en azından birine karşı intoleran olan hastalarda kullanılması gerekir.
Reçete eden doktorların gerekli önlemlere tam olarak uymaları gerekmektedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Titrasyon
Tüm hastalarda 4 mg/gün sertindol şeklinde başlanmalıdır. Doz, 4-5 gün aralıklarla yapılan 4 mg'lik ilavelerle, 12-20 mg arasındaki optimal günlük idame dozuna ulaşana dek artırılmalıdır. Sertindolün α_1-blokaj aktivitesi nedeniyle, başlangıçtaki doz titrasyonu döneminde postural hipotansiyon semptomları görülebilir. Başlangıç dozunun 8 mg olarak seçilmesi ya da dozun çabuk artırılması postural hipotansiyon riskinin belirgin şekilde artmasını beraberinde getirecektir.

İdame
Hastanın verdiği yanıta bağlı olarak doz 20 mg/gün düzeyine artırılabilir. Klinik çalışmalarla, 20 mg'ın üzerindeki dozların etkinliği her zaman artıracağı gösterilemediği için ve dozajda üst sınırlara çıkıldıkça QT uzaması riski artacağından; ancak bazı istisnai vakalarda 24 mg'lık maksimum doz düşünülmelidir.

Doz ayarlanması esnasında ve idame tedavinin erken dönemlerinde hastanın kan basınçlarını takip etmek gerekir.

Uygulama şekli:
Sertindol günde bir kez olmak üzere oral yoldan uygulanır, yemeklerle ya da yemek haricinde alınabilir. Sedasyon gereken hastalara, bir benzodiazepin ile birlikte verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Azalmış böbrek fonksiyonu
Sertindol böbrek bozukluğu olan hastalara alışılmış dozlarda verilebilir (bkz. bölüm 4.3). Sertindolün farmakokinetiği hemodializden etkilenmez.

Azalmış karaciğer fonksiyonu
Hafif/orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha yavaş bir titrasyon ve düşük dozlar ile idame gerekir.

Pediyatrik popülasyon (çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlar):
Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri eksikliği nedeniyle çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Bir farmakokinetik çalışma genç ve yaşlı denekler arasında fark olmadığını göstermiştir. Yine de, 65 yaşın üzerindeki hastalara ilişkin sadece sınırlı sayıda klinik veri mevcuttur. Tedaviye ancak tam bir kardiyovasküler inceleme sonrası başlanmalıdır. Yaşlı hastalarda doz titrasyonunu yavaş tutmak ve idame tedavisini daha düşük dozlar ile yürütmek uygun olacaktır (bkz. bölüm 4.4).

Tedavisi daha önce kesilen hastalarda sertindolün yeniden titrasyonu
Bir haftadan daha az bir dönem için sertindol kullanmayı bırakmış olan hastalarda sertindol tedavisine tekrar başlarken sertindolün dozunu yeniden ayarlamak gerekmez ve önceki idame

dozları ile devam edilebilir. Diğer durumlarda ise önerilen doz ayarlama takvimi takip edilmelidir. Sertindolün tekrar titre edilmesinden önce EKG alınmalıdır.

Diğer antipsikotiklerden geçiş
Diğer oral antipsikotiklerin sonlandırılmasıyla eş zamanlı olarak sertindol ile tedaviye, önerilen doz ayarlama takvimine göre başlanılmalıdır. Depo antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda, sertindol bir sonraki depo enjeksiyonun yerine başlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Sertindole ya da bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
Tedavi edilmemiş hipokalemisi ve tedavi edilmemiş hipomagnezemisi olduğu bilinen hastalarda sertindol kontrendikedir.

Klinik olarak belirgin kardiovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi, aritmi veya bradikardi (dakikada < 50 atış) öyküsü olan hastalarda da sertindol kontrendikedir.

İlaveten, doğumsal uzun QT sendromlu olan ya da aile öyküsünde bu hastalık bulunan kişilerde, veya edinilmiş QT aralık uzaması (QT_c erkeklerde 450 msn ve kadınlarda 470 msn'nin üzerinde) olduğu bilinen hastalarda sertindol başlanılmamalıdır.

QT aralığını belirgin biçimde uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalarda sertindol kontrendikedir.
İlgili gruplar arasında şu ilaçlar sayılabilir:
-sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler (örn., kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
-bazı antipsikotikler (örn., tioridazin)
-bazı makrolidler (örn., eritromisin)
-bazı antihistaminikler (örn., terfenadin, astemizol)
-bazı kinolon antibiyotikleri (örn., gatifloksasin, moksifloksasin)

Yukarıdaki liste ayrıntılı değildir ve QT aralığını belirgin biçimde artırdığı bilinen diğer ilaçlar da (örn., sisaprid, lityum) kontrendikedir.

Sertindolün hepatik sitokrom P450 3A enzimlerini çok güçlü bir şekilde inhibe ettiği bilinen ilaçlarla birlikte uygulanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5). İlgili gruplar şu ilaçları içerir:

-'azol' grubu antifungal ajanlarla sistemik tedavi (örn., ketokonazol, itrakonazol)
-bazı makrolid grubu antibiyotikler (örn., eritromisin, klaritromisin)
-HIV proteaz inhibitörleri (indinavir)
-Bazı kalsiyum kanal blokörleri (örn., diltiazem, verapamil)

Yukarıdaki liste ayrıntılı değildir ve CYP3A enzimlerini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlar da (örn., simetidin) kontrendikedir.

Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda sertindol kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler

Klinik çalışmalar sertindolün QT aralığını diğer bazı antipsikotiklerden daha fazla uzattığını göstermiştir. Ortalama QT zamanının uzaması, önerilen doz aralığının (20 ve 24 mg) üst sınırındaki dozlarda daha belirgindir. Bazı ilaçlar ile QTc aralığının uzaması, Torsade de Pointes (TdP) tipi aritmiye (potansiyel olarak ölümcül olabilen polimorfik ventriküler bir taşikardi) ve ani ölümlere yol açabilmektedir. Fakat, klinik veriler ve klinik olmayan veriler, sertindolün diğer antipsikotiklerden daha aritmojen olup olmadığını doğrulayamamıştır. Bu nedenlerden ötürü sertindolün yalnızca diğer antipsikotiklerin en azından birine karşı intoleransı olan hastalarda kullanılması gerekir.

Reçete eden doktorların gerekli önlemlere tam olarak uymaları gerekmektedir

EKG takibi

- Sertindol ile tedavinin öncesinde ve tedavi esnasında EKG takibi zorunludur.
- Başlangıç EKG'sinde QTc aralığının erkeklerde 450 msn ve kadınlarda 470 msn'nin üzerinde olduğu gözlenirse sertindol kontrendikedir.
- EKG takibi şu durumlarda yapılmalıdır: Tedavi başlangıcında, yaklaşık 3 hafta sonra kararlı duruma ulaşıldığında, ya da 16 mg düzeyine erişildiğinde ve 3 aylık tedavi sonrasında.
  İdame tedavisi sırasında her 3 ayda bir EKG gerekmektedir.
- İdame tedavi sırasında, her doz artırımının öncesinde ve sonrasında EKG değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Sertindol konsantrasyonunu artırabilecek eşzamanlı ilaç tedavilerinin (bkz. bölüm 4.5) eklenmesi ya da dozajının artırılması durumunda EKG önerilir.
- Şayet sertindol tedavisi esnasında 500 msn'in üzerinde bir QTc aralığı saptanırsa, sertindol tedavisinin kesilmesi önerilir.
- Çarpıntı, konvülsiyon veya senkop gibi aritmi mevcudiyetini işaret eden semptomlar tarifleyen hastalarda hekim, EKG de dahil olacak şekilde acil bir değerlendirmeye girişmelidir.
- EKG ideal olarak sabah alınır ve QT_c aralığını tespit etmek için Bazett veya Fridericia formulü tercih edilir.
- Sertindol'ün QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaması gerekir.

QT uzaması riski; QTc aralığını uzatacak ilaçları içeren eşzamanlı tedaviler alan, ya da sertindol metabolizmasını inhibe eden ilaçlar kullanan hastalarda artmaktadır (bkz. bölüm 4.3).

Belirgin elektrolit düzensizlikleri açısından riskli olan hastalarda sertindol ile tedaviye başlanmadan önce, bazal serum potasyum ve magnezyum düzeyleri ölçülmelidir. Tedaviye devam etmeden önce, düşük olan serum potasyum ve magnezyum seviyeleri düzeltilmelidir. Kusma ve ishal tarifleyen, potasyum tüketen diüretiklerle tedavi gören veya başka elektrolit düzensizlikleri olan hastalarda, serum potasyumunun takibi önerilir.

Kilo artışı şizofrenik hastalarda, eş morbiditelere, kilo artışına sebep olduğu bilinen antipsikotiklerin kullanımına, düzensiz yaşam şekline bağlı olarak yaygın görülür ve

komplikasyonlara neden olabilir. Sertindol klinik çalışmalarında kilo artışı bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Sertindolün cinsel aktiviteyi ve üreme yeteneğini etkileyebilen yan etkileri olabilir.

Sertindolün α_1-bloke edici aktivitesi nedeniyle, başlangıçtaki doz-titrasyon döneminde postural hipotansiyona ilişkin semptomlar ortaya çıkabilir.

Antipsikotik ilaçlar dopamin agonistlerinin etkilerini inhibe edebilirler. Sertindol Parkinson hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Fluoksetin ve paroksetin (güçlü CYP2D6 inhibitörleri) gibi bazı selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), sertindolün plazma seviyesini 2-3 misline artırabilirler. Sertindol bu ilaçlarla beraber çok dikkatli bir biçimde ve ancak potansiyel yarar, riskten fazla ise kullanılmalıdır. Bu ilaçlarla yapılacak herhangi bir doz ayarlaması öncesi ve sonrasında daha düşük idame dozunda sertindol gerekebilir ve dikkatli bir biçimde EKG takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

CYP2D6'nın zayıf metabolize edicileri olduğu bilinen hastalarda sertindol dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Sertindol ile tedavi sırasında çok az sayıda vakada hiperglisemi veya tedavi öncesinde var olan diyabette şiddetlenme rapor edilmiştir. Diyabetik hastalarda ve diyabet hastalığı gelişimi için risk faktörü bulunan hastalarda uygun bir klinik izleme tavsiye edilir.

<u>Demanslı yaşlı hastalarda mortalite artışı</u>

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

İki büyük gözlemsel çalışmadan elde edilen verilere göre, antipsikotik tedavi uygulanan demanslı yaşlı hastalarda ölüm riski tedavi edilmeyenlere kıyasla az miktarda artmıştır. Bu riskin kesin oranını net olarak belirleyecek veriler yetersizdir ve risk artışının nedeni bilinmemektedir.

Sertindol, demansla ilgili davranış bozukluklarının tedavisi için ruhsatlı değildir.

<u>Serebrovasküler advers olay riski</u>
Bazı atipik antipsikotiklerle yapılan demans popülasyonundaki randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yaklaşık 3 kat artmış olan bir serebrovasküler yan etki riski görülmüştür. Bu artan riskin mekanizması bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler ve diğer hasta popülasyonlarında da bu risk artışı görülebilir.SERDOLECT, inme için risk faktörü bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Yaşlılarda belirgin kardiyovasküler hastalık riskinin artması nedeniyle, sertindol 65 yaşın üzerindeki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tedavi ancak tam bir kardiyovasküler muayene yapılmasının ardından başlatılmalıdır.

Venöz tromboembolizm
Antipsikotik ilaçlar ile venöz tromboembolizm (VTE) vakaları bildirilmiştir. VTE oluştuğu durumlarda pulmoner emboli (genellikle bacaktan veya pelvis içindeki bir venden trombus parçacıklarının kopması sonucu ortaya çıkan pulmoner arter embolisi) görülebilir. Antipsikotik ilaçlar ile tedavi gören hastalarda kazanılmış VTE risk faktörleri sıklıkla bulunduğu için VTE için olabilecek tüm risk faktörleri tanımlanmalı ve SERDOLECTile tedavi öncesinde ve sırasında önleyici tedbirler alınmalıdır.

Azalmış karaciğer fonksiyonu
Hafif/orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar yakından takip edilmelidir. Daha yavaş bir titrasyon ve idame dozunun düşük tutulması önerilir.

Tardiv diskinezi
Tardiv diskinezinin, antipsikotikler tarafından reseptörlerin kronik blokajının bir neticesi olarak bazal gangliadaki dopamin reseptörlerinin hipersensitivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarla, sertindol tedavisi sırasında ekstrapiramidal semptomların düşük insidansta (plaseboya yakın) belirdiği görülmüştür. Fakat antipsikotik bileşiklerle uzun dönem tedavilerde (özellikle yüksek dozlarda) tardiv diskinezi riski vardır. Eğer tardiv diskinezi bulguları belirirse, dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Nöbetler
Sertindolün nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekir.

Ejakülasyon yetmezliği
Klinik çalışmalarda sertindol kullanımına bağlı olarak anormal ejakülasyona (ejakülat hacminde azalmaya) sebep olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Nöroleptik malign sendrom
Bazen nöroleptik malign sendrom (NMS) olarak da isimlendirilen ölümcül potansiyele sahip bir semptom kompleksinin antipsikotik ilaçlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. NMS'in tedavisi, antipsikotik ilaçların hemen sonlandırılmasını içermelidir.

Çekilme reaksiyonları
Antipsikotik ilaçların aniden kesilmesi halinde; bulantı, kusma, terleme ve uykusuzluk dahil akut çekilme reaksiyonları belirlenmiştir. Psikotik semptomlar da tekrar edebilir ve istem dışı hareket bozuklukları (akatizi, distoni ve diskinezi) rapor edilmiştir. Bu nedenle ilacın dereceli olarak kesilmesi tavsiye edilir.

Uyku apnesi sendromu:
SERDOLECT kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eşzamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda SERDOLECT kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Yardımcı maddeler
Film kaplı tabletler laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sertindol ile ilişkili olarak meydana gelen QT aralığındaki artış, QT aralığında belirgin biçimde uzamaya neden olduğu bilinen diğer ilaçların birlikte uygulanması durumunda daha şiddetli bir hal alabilir. Bu nedenle bu gibi ilaçların birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Bu tür bir etkileşme örneğin kinidin ve sertindol arasında oluşabilir. QT aralığı uzaması üzerine etkilerine ek olarak (bkz. bölüm 4.3), CYP2D6 kinidin tarafından önemli derecede inhibe edilir.

Sertindol büyük ölçüde sitokrom P450 sisteminin izo-enzimleri olan CYP2D6 ve CYP3A tarafından metabolize edilmektedir. CYP2D6 popülasyon içinde polimorfik özellik gösterir ve her iki izo-enzim de çeşitli türdeki diğer psikotropik ilaçlar tarafından inhibe edilirler (bkz. bölüm 4.4).

CYP2D6
Sertindolün plazma konsantrasyonu, beraberinde fluoksetin ya da paroksetin (güçlü CYP2D6 inhibitörleri) kullanan hastalarda 2-3 misli artar; bu nedenle, sertindol bu veya diğer CYP2D6 inhibitörleriyle beraber kullanıldığında çok dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçlarla yapılacak herhangi bir doz ayarlaması öncesi ve sonrasında daha düşük idame dozunda sertindol gerekebilir ve dikkatli bir biçimde EKG takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

CYP3A
Makrolid antibiyotiklerinin (örn., bir CYP3A inhibitörü olan eritromisin) ve kalsiyum kanal antagonistlerinin (diltiazem, verapamil), sertindolün plazma konsantrasyonlarında minör artışlara (<%25) neden olduğu bildirilmiştir. Ancak, sertindolün hem CYP2D6 ve hem de CYP3A aracılığıyla gerçekleşen eliminasyonu etkileneceği için, CYP2D6'nın zayıf metabolize edicilerinde sonuçlar daha büyük olabilir. CYP2D6'nın zayıf metabolize edicilerini rutin olarak tespit etmek mümkün olmadığı için, CYP3A inhibitörleri ile sertindolün birlikte kullanımı kontrendikedir çünkü sertindol seviyelerinde belirgin artışlara yol açabilir (bkz. bölüm 4.3).

Sertindolün metabolizması CYP izo-enzimlerini indükleyen ajanlar tarafından belirgin şekilde artırılabilir; bu ajanlar arasında özellikle rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital dikkati çekmektedir ve sertindolün plazma konsantrasyonlarını 2-3 kat azaltabilirler. Bu ilaçları veya öteki indükleyici ajanları kullanan hastalarda antipsikotik etkinliğin azalması, sertindol dozajının üst düzeylere doğru ayarlanmasını gerektirebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hastalar sertindol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler.

Gebelik dönemi
Gebelik sırasında SERDOLECT kullanımının güvenliliği ispatlanmamıştır. Sertindol gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben, şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres ve beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi
Emziren annelerde sertindol ile klinik çalışma yürütülmemiştir, ancak sertindolün anne sütüne geçtiği tahmin edilmektedir. Sertindol ile tedavi gerekli görüldüğünde, emzirmenin sonlandırılması düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sertindol hayvan üreme çalışmalarında teratojenik değildi.
Sıçanlarda yapılan peri/postnatal bir çalışmada, insanlarda kullanılan tedavi dozu aralığında uygulanan bir dozda yavru fertilitesinde düşüş görülmüştür. (bkz. bölüm 5.3)

İnsanlarda önerilen maksimum klinik dozda beklenene benzer veya daha az düzeyde sistemik maruziyetlerde, sertindolün oral uygulamasının farelerde ve sıçanlarda erkek fertilitesini bozduğu gösterilmiştir. Geri dönüşümlü olan yetişkin erkek fertilite bozukluğunun muhtemel nedeni α 1-adrenoseptör antagonizmasıdır. Sertindol ile tedavi edilen dişi sıçanların yavrularında da çiftleşme ve fertilitede azalma gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlarda hiperprolaktinemi, galaktore, erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu ve ejakülasyon yetmezliği gibi advers olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar dişi ve/veya erkek cinsel fonksiyonu ve fertilitesi üzerinde olumsuz bir etkiye yol açabilir.

Eğer klinik anlama sahip hiperprolaktinemi, galaktore veya cinsel disfonksiyon görülürse, (mümkünse) dozun azaltılması veya sonlandırılması düşünülmelidir.
İlaç kesildikten sonra etkiler geri dönüşümlüdür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sertindol sedatif değildir, yine de hastalara kişisel hassasiyetleri belirlenene dek araç ya da makine kullanmamaları öğütlenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yan etkiler
Klinik çalışmalarda sertindol kullanımına bağlı yan etki insidansı % 1'den fazla bir oranda ortaya çıkan ve plasebonunkinden belirgin şekilde farklı bulunan advers etkiler (görülme sıklığı daha az olana doğru sıralanacak olursa): rinit/nasal konjesyon, anormal ejakülasyon (ejakülat hacminde azalma), baş dönmesi, ağız kuruluğu, postural hipotansiyon, kilo artışı, periferal ödem, dispne, parestezi ve QT aralığı uzamasıdır (bkz. bölüm 4.4).

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS)
Sertindol kullanan ve EPS ile ilişkili yan etkiler bildiren hastaların insidansı, plasebo ile tedavi alanlarınkine benzerdir. Buna ek olarak, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda sertindol ile tedavi edildiği sırada anti-EPS ilaç kullanılmasını gerektiren hastaların yüzdesinin plasebo ile tedavi edilenlerinkinden farklı olduğu saptanmamıştır.

İlaca bağlı yan etkilerin bir kısmı tedavinin başlangıcında belirir ve ilaca devam edilmesi durumunda kaybolur; örn., postural hipotansiyon.

Aşağıda yan etkiler organ sistemine ve karşılaşılma sıklığına göre sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000, < 1/1.000); çok seyrek (≤ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Endokrin hastalıklar	
Yaygın olmayan	Hiperprolaktinemi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Kilo artışı
Yaygın olmayan	Hiperglisemi
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş dönmesi, parestezi
Yaygın olmayan	Senkop, konvülsiyon, hareket bozukluğu (özellikle tardif diskinezi, bkz. bölüm 4.4)
Seyrek	Nöroleptik Malignant Sendrom (NMS) olarak rapor edilen vakalar sertindol ile ilişkili olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın	Periferal ödem Uzamış QT aralığı (bkz. bölüm 4.4)
Yaygın olmayan	Torsade de Pointes (bkz. bölüm 4.4)
Vasküler hastalıklar	
Yaygın	Postural hipotansiyon (bkz. bölüm 4.4)

Bilinmeyen	Antipsikotik ilaçlar ile pulmoner embolinin de dahil olduğu venöz tromboembolizm vakaları ve derin ven trombozu vakaları bildirilmiştir.

Respiratuvar, torasik ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın	Rinit/nazal konjesyon
Yaygın	Dispne
Seyrek	Uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın	Ağız kuruluğu

Gebelik, peuperium ve perinatal hastalıklar

Bilinmeyen	Neonatal yoksunluk sendromu (bkz. bölüm 4.6)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın	Ejakülasyon yetmezliği
Yaygın	Ejakülasyon bozukluğu Erektil disfonksiyon
Yaygın olmayan	Galaktore

Tetkikler

Yaygın	İdrarda alyuvar görülmesi, idrarda akyuvar görülmesi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Akut olarak aşırı dozda sertindol kullanımına ilişkin deneyimler kısıtlıdır. Ölümcül vakalar görülmüştür. Fakat, tahmini 840 mg'a kadar doz almış olan hastalar sekelsiz iyileşmişlerdir. Doz aşımı ile ilgili olarak bildirilmiş belirti ve bulgular; somnolans, konuşma bozukluğu, taşikardi, hipotansiyon ve QTc aralığındaki geçici uzamalardır. Çoğunlukla Torsade de Pointes (TdP)'i indüklediği bilinen diğer ilaçlarla kombine olarak kullanımı söz konusu olduğunda TdP vakaları ile karşılaşılmıştır.

Tedavi
Akut doz aşımında havayolunun açık tutulması ve yeterli oksijenasyonun sağlanması gerekir. Hızlı bir şekilde, EKG ve vital bulguların sürekli takibine başlanmalıdır. Şayet QTc aralığı uzamışsa, QTc aralığı normale dönene kadar hastanın gözlem altında tutulması önerilir. Sertindolün yarı ömrünün 2 ila 4 gün olduğu hesaba katılmalıdır.

Damar yolu açık tutulmalıdır, ve aktif kömür uygulanması ile birlikte laksatif verilmesi düşünülmelidir. Birden fazla sayıda ilacın tabloya katılma ihtimali akılda tutulmalıdır.

Sertindol için spesifik bir antidot bulunmamaktadır ve dializ ile temizlenemez, bu nedenle uygun destekleyici tedbirler alınmalıdır. Hipotansiyonun ve dolaşım kollapsının, intravenöz mayiler gibi uygun yöntemlerle tedavi edilmesi gerekir. Vasküler destek için sempatomimetik ajanlar uygulanacaksa adrenalin ve dopamin dikkatli kullanılmalıdır; çünkü β stimülasyonun, sertindolden kaynaklanan α_1 antagonizma ile kombinasyonu hipotansiyonu artırabilir.

Antiaritmik tedavi uygulandığında kinidin, disopiramid ve prokainamid gibi ajanlar QT aralığını uzatıcı etki şeklinde teorik bir tehlike barındırırlar ve bu etkiler sertindol kaynaklı olanlara katkıda bulunabilir.
Şiddetli ekstrapiramidal semptomlar ile karşılaşıldığında antikolinerjik ilaçlar uygulanmalıdır. Hasta iyileşene kadar yakın tıbbi takip ve desteğin sürdürülmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Limbik selektif antipsikotikler, ATC kodu: N05AE03

Bir antipsikotik ilaç olarak sertindolün nörofarmakolojik özelliğinin, mezolimbik dopaminerjik nöronlar üzerindeki selektif inhibitör etkisinden ve α_1-adrenerjik reseptörlerin yanısıra santral D_2 dopamin ve 5-HT_2 serotonin reseptörleri üzerine olan dengeli inhibitör etkilerinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Hayvanlardaki farmakoloji çalışmalarında sertindol, mezolimbik ventral tegmental alandaki (VTA) aktif dopamin nöronlarını (substantia nigra pars compacta'daki (SNC) dopamin nöronları ile karşılaştırıldığında) 100'den fazla selektivite oranı ile kendiliğinden inhibe etmiştir. SNC aktivite inhibisyonunun birçok antipsikotik ilaca eşlik eden hareketle ilgili yan etkileri (EPS) ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Antipsikotik ilaçlar dopamin blokajı üzerinden serum prolaktin seviyelerini artıran ilaçlar olarak bilinirler. Sertindol alan hastalardaki prolaktin seviyeleri hem kısa dönemli çalışmalarda, hem de uzun dönemli tedaviler esnasında (bir yıl) normal sınırlar içinde kalmıştır.

Bununla birlikte, sertindolün ruhsat sonrası kullanımı sırasında arada bir hiperprolaktinemi ve prolaktinle alakalı olaylar bildirilmiştir.

Sertindolün muskarinik ve H_1 histaminik reseptörler üzerine etkisi bulunmamaktadır. Söz konusu reseptörlerle ilgili olan antikolinerjik ve sedatif etkilerin ortaya çıkmaması bu hususu doğrulamaktadır.

Klinik çalışmalar hakkında ilave bilgi
Sertindol Kohort Prospektif (ileriye dönük) çalışması (SCoP) tüm mortalite nedenleri, kardiyak güvenlilik ve intihar açısından normal koşullarda kullanılan sertindol ve

risperidonun karşılaştırıldığı çok uluslu yürütülmüş geniş kapsamlı bir çalışmadır. Çalışma prospektif, randomize, kısmi kör; 4 yıla kadar sertindol (n=4930) ve risperidon (n=4928) tedavisi altında olan iki paralel grup şeklinde tasarlanmıştır.

Tüm mortalite nedenleri (birincil sonlanım noktası) sertindol ve risperidon için benzer olmuştur. Ölüm nedenleri iki tedavi grubu arasında farklılık göstermiştir. Sertindol ile tedavi edilen hastaların ölüm nedenlerinin başında kardiyak nedenler gelmekte ve kardiyak mortalite risperidon grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek risk oluşturmaktadır. Sertindol ile tedavi edilen hastalarda intihar girişimi riski daha düşük görülmekle birlikte, tamamlanmış intihar riski açısından iki grup arasında belirgin fark olmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Sertindol karaciğerde metabolize edilir ve ortalama yarı ömrü yaklaşık 3 gündür. Sertindolün klerensi çoklu doz uygulaması ile 14 l/s civarında bir ortalama değere iner (kas-kitle oranı doğrulandığı zaman klerensler birbirine yakın olsa da, kadınlarda erkeklerdekinden yaklaşık %20 daha düşük oranda bir klerens söz konusudur).

Bu nedenle, çoklu doz uygulanması durumunda sistemik biyoyararlanımdaki artış nedeniyle, tek doz ile beklenenden daha yüksek bir akümülasyon ortaya çıkmaktadır. Fakat kararlı durumda klerens dozdan bağımsızdır ve plazma konsantrasyonları doz ile orantılıdır. Sertindolün farmakokinetiğinde, sitokrom P450 2D6 (CYP2D6)'daki polimorfizm nedeniyle kişiden kişiye hafif farklılıklar görülebilir. Bu hepatik enzimin yetersiz olduğu hastalarda sertindol klerensi, metabolizması CYP2D6 açısından zengin olan kişilerdeki düzeyin 1/2 ile 1/3'ü oranındadır. Bu sebeple metabolizması zayıf olan bu kişilerde (popülasyonun %10'u) plazma seviyeleri normalin 2-3 katıdır. Plazma sertindol konsantrasyonu hastada ortaya çıkacak terapötik etkinin göstergesi sayılamaz; bu nedenle kişi için gerekli olan dozun belirlenmesi ancak terapötik etkinin ve tolerabilitenin değerlendirilmesiyle sağlanır.

Emilim:
Sertindol iyi absorbe edilir ve oral uygulama sonrasında t_{max}'ı yaklaşık 10 saattir. Farklı dozajları biyoeşdeğerdir. Besinlerin ve alüminyum-magnezyum içeren antiasitlerin sertindol emilim hızı veya kapsamı üzerinde klinik açıdan önemli etkileri yoktur.

Dağılım:
Sertindolün çoklu doz sonrasındaki görünen dağılım hacmi (V_β/F) yaklaşık olarak 20 l/kg'dır. Sertindolün yaklaşık % 99.5'i plazma proteinlerine, özellikle de albüminlere ve α_1-asit glikoproteinlerine bağlanır. Önerilen dozlarla tedavi edilen hastalarda ölçülen konsantrasyonların %90'ı 140 ng/ml' nin (~320 nmol/l) altında bulunmuştur. Sertindol 1.0 kan/plazma oranıyla alyuvarlara geçer. Sertindol kan-beyin ve plasenta bariyerini kolaylıkla aşmaktadır.

Biyotransformasyon:
İnsan plazmasında iki metaboliti belirlenmiştir: dehidrosertindol (imidazolidinon halkasının oksidasyonu) ve norsertindol (N-dealkilasyon). Kararlı durumda dehidrosertindol ve norsertindolün konsantrasyonları ana bileşiğin sırasıyla %80'i ve %40'ı civarındadır.

Sertindolün aktivitesi esas olarak ana bileşikten kaynaklanmaktadır ve metabolitlerin insanda belirgin bir farmakolojik etkisi yoktur.

Eliminasyon:
Sertindol ve metabolitleri oldukça yavaş elimine olurlar ve radyo-aktif olarak işaretlenmiş bir oral dozun, uygulamadan 14 gün sonra toplam geri kazanımı %50 ila %60 oranları arasında değişmektedir. Dozun yaklaşık %4'ü ana ilaç ve metabolitler olarak idrara atılır ve ana ilaç bu miktarın %1'lik kısmını oluşturur. Fekal ekskresyon atılımdaki esas yoldur ve ana ilaç ile metabolitlerinin geri kalan kısmı bu yolla uzaklaştırılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yapılan hayvan çalışmalarında, EKG'deki QT aralığı uzaması gözlenmiş olup, muhtemelen gecikmiş rektifiye potasyum kanalındaki (I_{KR}, HERG) inhibisyona bağlıdır. Bununla birlikte sertindol, tavşan ve köpek kalp purkinje liflerinde erken ard-depolarizasyona yol açmaz. Erken ard-depolarizasyon Torsade de Pointes 'i tetiklemesi için mutlaka bulunması gereken bir unsur olarak kabul edilir. Sertindol, deneysel olarak şiddetli hipokalemi (1.5 mmol) ve bradikardi oluşturulmasına karşın, atrioventriküler düğümü çıkartılan tavşan kalplerinde, Torsade de Pointes 'e yol açmamıştır. Ancak hayvan bulgularındaki verilerin, QT uzaması ve aritmi açısından insanlara uyarlamasında, türler arası olası belirgin farklılıklar nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Sertindol'in akut toksisitesi düşüktür. Sıçan ve köpekteki kronik toksisite çalışmalarında (kliniktekilere oranla, 3-5 kat daha fazla doza maruz kalma) çeşitli etkiler gözlenmiştir. Bu etkiler ilacın farmakolojik özellikleri ile paralellik göstermektedir.

Yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki bulgusu vermemiştir. Sıçanlarda yapılan bir peri/postnatal çalışmada, maternal etkiler yaratan ve mg/m^2 bazında önerilen maksimum klinik doza benzer veya daha az düzeydeki dozlarda, yavru mortalitesi artmış, yavru büyümesi azalmış, döl gelişimi gecikmiştir. Sertindol ile tedavi edilen dişi sıçanların yavrularında da çiftleşme ve fertilitede azalma gözlenmiştir.

Erişkin erkek sıçanlarda, çiftleşme ve fertilite, 0.14 mg/kg/gün ve daha yukarı dozlarda etkilenmiştir. Erişkin fertilite bozukluğu, geri dönüşümlü olup, sertindol 'ün farmakolojik profili ile uyumludur.

Bir seri *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmalarında, sertindol toksik bulunmamıştır. Fare ve sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışmaları, sertindolün klinik kullanımına bağlı olarak tümör gelişmesi göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet
Mısır nişastası
Laktoz monohidrat (inek sütü şekeri)

Hiproloz
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat

<u>Tablet kaplama</u>
Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 400
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Işıktan korumak için orijinal ambalajında, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde, PVC/PVdC-aluminyum folyo blisterde 28 adet film kaplı tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı :	Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şti.
Adresi :	FSM Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi 1. Blok Kat:7 34771 Ümraniye /İstanbul
Tel :	0216 538 96 00
Fax :	0216 4254635

8. RUHSAT NUMARASI

110/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 24.07.2001
Son yenileme tarihi: 27.06.2007

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

28.03.2018